



Семаглутид в терапии сахарного диабета 2 типа: обзор накопленных данных от идеи создания до настоящего времени

Демидова Т.Ю.¹, Ушанова Ф.О.¹, Богачева Т.Л.^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
² ГБУЗ «ГКБ имени В.П. Демикова ДЗМ», Москва, Россия

В клинических рекомендациях все чаще подчеркивается важность многофакторного лечения диабета 2 типа (СД2), включающее как гликемический контроль, так и контроль массы тела, всестороннее управление классическими кардиологическими факторами риска, а также использование препаратов с доказанными кардионепропротективными эффектами для снижения риска долгосрочных осложнений.

Разработка семаглутида – длительно действующего и высокомолекулярного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) на основе широкопризнанного представителя класса лираглутида – явилась важной вехой в расширении возможностей управления заболеванием, а успехи, достигнутые в клинической исследовательской программе препарата, внесли свой вклад в формирование вышеуказанных аспектов рекомендаций.

Клиническая эффективность семаглутида оценивалась в рамках программы клинических исследований SUSTAIN на более чем 10000 пациентов с СД2. Программа включает 6 основных глобальных исследований фазы IIIa (SUSTAIN 1-6) и 5 исследований фазы IIIb (SUSTAIN 7-11), а также ряд других исследований и анализов.

Разработка отечественного воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, позволит увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно более эффективно контролировать уровень гликемии у пациентов с СД2.

В данном обзоре представлены результаты эффективности и безопасности семаглутида, включая российский биоэквивалентный препарат семаглутида.

Ключевые слова: эффективность, безопасность, SUSTAIN, post-hoc, агонист рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, семаглутид, сахарный диабет 2-го типа.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О., Богачева Т.Л. Семаглутид в терапии СД 2 типа: обзор накопленных данных от идеи создания до настоящего времени. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(3): 13-28. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-11

Semaglutide in type 2 diabetes management: review of current evidence from concept to date

Demidova T.Yu.¹, Ushanova F.O.¹, Bogacheva T. L.^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
² Moscow Department of Health V.P. Demikhov Hospital

Clinical guidelines increasingly emphasize the importance of multifactorial treatment of type 2 diabetes (DM2), including both glycemic control and body weight control, comprehensive management of classical cardiometabolic risk factors, as well as the use of drugs with proven cardiorenoprotective effects to reduce the risk of long-term complications.

The development of semaglutide, a long-acting and highly homologous receptor agonist of glucagon-like peptide-1 (arGPP-1) based on a widely recognized representative of the liraglutide class, was an important milestone in expanding the possibilities of disease management, and the successes achieved in the clinical research program of the drug contributed to the formation of the above aspects of the recommendations.

The clinical efficacy of semaglutide was evaluated in the framework of the SUSTAIN clinical research program for more than 10,000 patients with DM2. The program includes 6 major global studies of Phase IIIa (SUSTAIN 1-6) and 5 studies of phase IIIb (SUSTAIN 7-11), as well as a number of other studies and analyses.

The development of a domestic reproduced drug containing semaglutide will increase the availability of semaglutide preparations in the Russian Federation, as well as significantly more effectively control the level of glycemia in patients with DM2.

This review presents the results of the efficacy and safety of semaglutide, including the Russian bioequivalent drug semaglutide.

Key words: efficacy, safety, SUSTAIN, post-hoc, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, semaglutide, type 2 diabetes.

For citation: Demidova T.Yu., Ushanova F.O., Bogacheva T.L. Semaglutide in type 2 diabetes management: review of current evidence from concept to date. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(3): 13-28. doi: 10.15829/2713-0177-2023-3-11

Разработка семаглутида

Разработка инкретин-направленной терапии как терапевтической опции при СД2 началась, когда было продемонстрировано, что инкретиновый гормон — глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — отвечает за 70% инсулиновой секреции в ответ на прием пищи, так как является агонистом рецепторов ГПП-1 (арГПП-1), которые широко представлены в организме, в первую очередь, в поджелудочной железе. Однако было показано, что этот пептидный гормон имеет короткий период полураспада (1,5 минуты), и, как следствие, его прямое терапевтическое применение оказалось сильно ограниченным.

Были предприняты поиски фармакологических агентов, сходных с нативным ГПП-1, но имеющих увеличенный период полураспада. Так появились экзендин-подобные арГПП-1. Их широкое внедрение в клиническую практику, однако, также было затруднено из-за необходимости их многократного применения в связи с их высоким клиренсом из кровотока. Одним из подходов по ограничению клиренса было использование свойств другой молекулы белковой природы — альбумина, который демонстрирует способность длительно поддерживать свою концентрацию. Альбумин является наиболее стабильным и широко представленным белком плазмы. Он обладает способностью связываться с различными гидро- и липофильными молекулами, а также рН-зависимо соединяться с Fc-рецептором, благодаря чему снижается его собственная деградация. В разработке нескольких из представителей класса арГПП-1 использовались некоторые из описанных свойств. Так, слияние пептидной цепи, аналогичной человеческому ГПП-1, с альбумином использовалось в разработке препарата альбиглутид; а слияние двух подобных цепей с Fc доменом IgG — дулаглутид.

В дальнейшем было показано, что подобные способы, сопряженные с образованием высокомолекулярных комплексов, сильно снижали потенциал действия фармакологических агентов, требуя их большей концентрации для достижения терапевтического эффекта, а также повышая частоту образования антител к ним. Поэтому следующие подходы были направлены на разработку относительно небольшой молекулы, максимально гомологичной нативному ГПП-1 и способной обратимо связываться с альбумином.

За счет большого количества липофильных сайтов связывания альбумин способен переносить жирные кислоты. Поэтому в основе метода по увеличению периода полураспада молекул белковой природы некоторые исследователи использовали модификацию их структуры путем соединения препарата с жирной кислотой. Примерами таких препаратов служат инсулин детемир и инсулин деглудек, которые применяются один раз в день. Аналогичным образом был разработан и арГПП-1 — лираглутид. В последующем

встал вопрос о возможности увеличения длительности действия подобного небольшого высокомолекулярного арГПП-1 до 1 недели. Так родилась идея создания семаглутида (la semaine в переводе с французского — «неделя»). При разработке семаглутида в последовательности лираглутида, в первую очередь, был заменен аланин в 8 положении для предотвращения деградации молекулы дипептидилпептидазой-4 (дПП-4). Для дальнейшего повышения стабильности концентрации семаглутида необходимо было подобрать жирную кислоту большей длины, которая бы увеличила аффинность к альбумину. Кроме того, указанную жирную кислоту планировалось присоединить к последовательности ГПП-1 таким образом, чтобы образующаяся молекулярная связь была гидрофильной для сохранения потенциала препарата к связыванию и с рецепторами ГПП-1. Так, в положении 26 к лизину была присоединена C18-жирная дикислота через специальный линкер.

Синтезированная молекула в дальнейшем подтвердила свои потенциальные терапевтические возможности в ранних испытаниях на животных, а исследования фармакокинетики подтвердили закладываемые в молекулу свойства. Ранние исследования также показали, что полученные свойства молекулы аналогичны таковым у лираглутида, однако проявляются с большим потенциалом как в отношении контроля углеводного метаболизма, так и в отношении способности влиять на центры пищевого поведения, а также оказывать благоприятное действие на метаболизм липидов и факторы воспаления. Это позволило инициировать программу клинических исследований для подтверждения эффективности препарата у людей [1].

Разработка воспроизведенного препарата, содержащего семаглутид, стала актуальной задачей, решение которой позволило увеличить доступность препаратов семаглутида в РФ, а также значительно более эффективно контролировать уровень гликемии у пациентов с СД2.

Клиническая программа

Клиническая программа исследований применения семаглутида у пациентов с СД2 состояла из предрегистрационных исследований гликемического контроля (SUSTAIN 1–5), исследования сердечно-сосудистой безопасности (SUSTAIN 6) и пострегистрационных исследований (SUSTAIN 7–11), а также исследования высокой дозы семаглутида (SUSTAIN FORTE). Дополнительно в программу вошли 2 исследования SUSTAIN JAPAN и исследование SUSTAIN CHINA, необходимые для локальной регистрации препарата в этих азиатских странах (не освещены в данном обзоре).

Все исследования были международными многоцентровыми и имели в целом сходный дизайн иссле-

дований. Совокупно в исследовательскую программу изучения эффективности и безопасности семаглутида вошло более 10000 пациентов.

SUSTAIN 1–5

Предрегистрационные гликемические исследования (исследования IIIa фазы)

Исследования SUSTAIN 1–5 были посвящены изучению эффективности и безопасности применения семаглутида до регистрации препарата в различных режимах назначения и в сравнении с другими терапевтическими опциями: в монотерапии в сравнении с плацебо (SUSTAIN 1); в сравнении с перорально применяемым иДПП-4 ситаглиптином 100 мг (SUSTAIN 2); в сравнении с другим арГПП-1 – экзенатидом замедленного высвобождения 2,0 мг (SUSTAIN 3); в сравнении с базальным инсулином – гларгином (SUSTAIN 4); и в сравнении с плацебо при добавлении к имеющейся терапии базальным инсулином (SUSTAIN 5).

Эти исследования включили около 4000 пациентов в возрасте от 54 до 59 лет, с исходным HbA1c от 8,1–8,4%, исходной массой тела от 89–96 кг и длительностью СД2 от 4,2 (SUSTAIN 1) до 13,3 (SUSTAIN 5) лет. Продолжительность исследований для оценки влияния интервенции на итоговый уровень HbA1c и другие параметры составляла от 30 до 56 недель. В этом разделе представлены общие результаты по всем предрегистрационным исследованиям гликемического контроля.

Влияние на гликемический контроль

Среднее значение HbA1c от исходного уровня (диапазон 8,1–8,4%) до завершения исследований SUSTAIN 1–5 снизилось на 1,2–1,5% на терапии семаглутидом 0,5 мг и на 1,5–1,8% на терапии семаглу-

тидом 1,0 мг в сравнении со снижением на <0,1–0,4% в группах плацебо и на 0,5–0,9% на максимальных дозах препаратов сравнения (во всех сравнениях $p < 0,0001$) (Рис. 1) [2, 3].

Целевой уровень HbA1c <7,0% был достигнут у существенно большей доли пациентов (вплоть до 78,7%) в группах применения семаглутида в сравнении с группой плацебо (вплоть до 24,8%, $p < 0,0001$) и группами активного контроля (вплоть до 40%, $p < 0,05$) Также большая доля пациентов на терапии семаглутидом по сравнению с группами плацебо и группами активного контроля достигала целей HbA1c $\leq 6,5\%$ [2, 3].

Значительное снижение уровня глюкозы плазмы натощак к концу исследований было также продемонстрировано в пользу терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг в сравнении с другими группами ($p < 0,0005$) [2, 3].

Среднее изменение HbA1c возрастало от меньшего к большему при анализе влияния исходного уровня HbA1c на эффективность семаглутида к 30 неделе в дозе 0,5 мг (-0,9%, -1,2%, -1,5%, -1,7% и -2,3%; $p = 0,247$), достигая уровня HbA1c 6,3%-7,3%, и в дозе 1,0 мг (-1,1%, -1,4%, -1,9%, -2,1% и -2,7%; $p = 0,045$), достигая уровня HbA1c 6,1%-6,9%. Продemonстрированная эффективность в отношении гликемического контроля была сопоставимой и не зависела от фоновой сахароснижающей терапии, длительности диабета и исходной функции бета-клетки [4].

Эффективность у разных возрастных групп (\geq или <65 лет)

У более молодых пациентов межгрупповая разница HbA1c в пользу терапии семаглутидом составляла

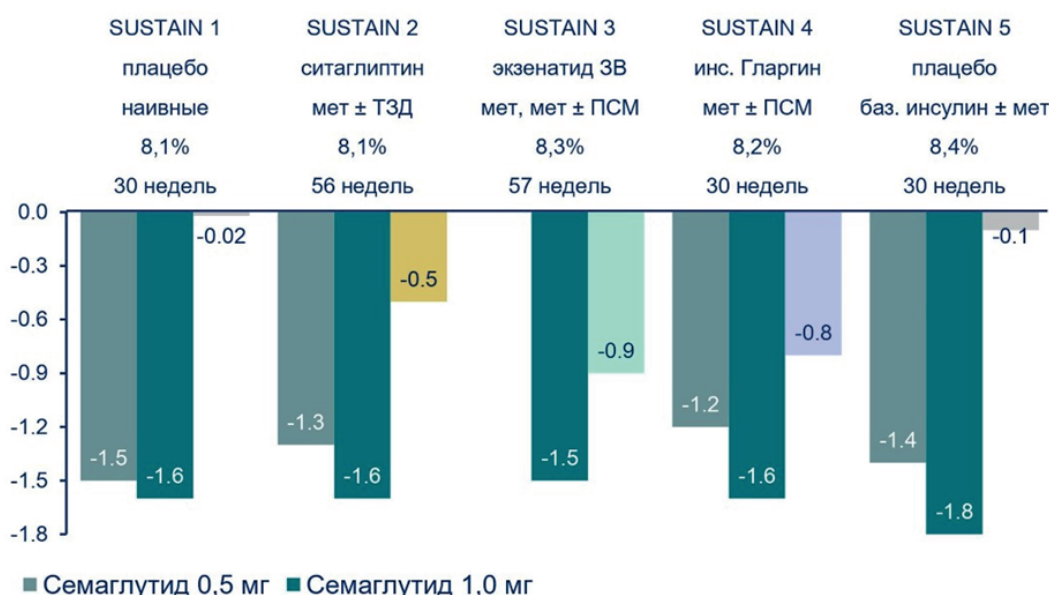


Рисунок 1. Изменение уровня HbA1c (%-ные пункты) от исходного в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и в группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1-5

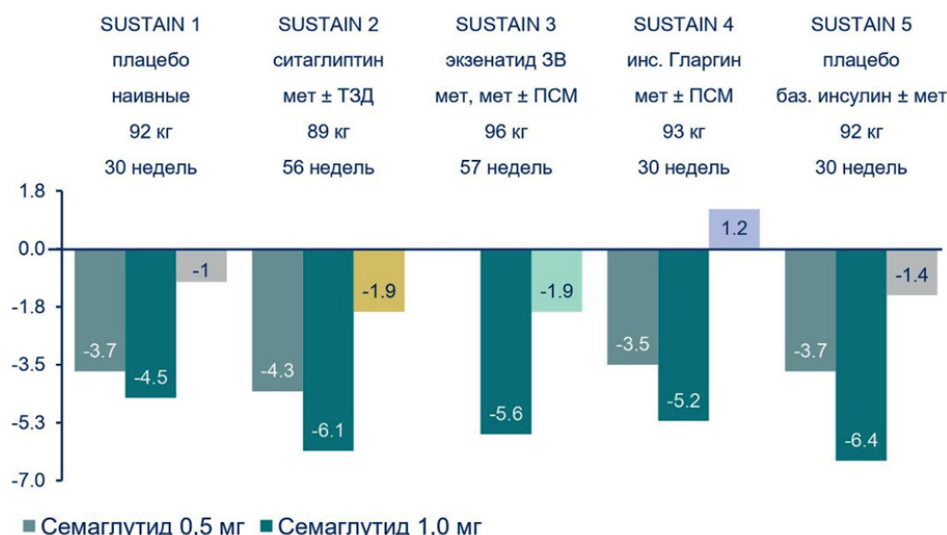


Рисунок 2. Изменение массы тела (кг) от исходной в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и в группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1–5

от $-0,37\%$ до $-1,50\%$ для 0,5 мг и от $-0,62\%$ до $-1,87\%$ для 1,0 мг. У пожилых пациентов аналогичные диапазоны составляли от $-0,43\%$ до $-1,35\%$ и от $-0,50\%$ до $-1,55\%$, соответственно. Статистической разницы между когортами разных возрастов отмечено не было.

Целевой уровень HbA1c $<7\%$ достигался у большей доли пациентов на терапии семаглутидом в обеих возрастных когортах по сравнению с группами сравнения: у более молодых – 54% – 70% для 0,5 мг и 65% – 78% для 1,0 мг против 11% – 36% у групп сравнения; у пожилых – 69% – 92% и 67% – 86% против 11% – 51% , соответственно [5].

Влияние на массу тела

Семаглутид демонстрировал значимое снижение массы тела от исходной (89–95 кг) на 3,5–4,6 кг в дозе 0,5 мг и 4,5–6,5 кг в дозе 1,0 мг (разница между дозами от 0,8 до 2,7 кг в пользу 1,0 мг) в сравнении со снижением на 1,0–1,4 кг в группе плацебо и на 1,9 кг в группах активного контроля, и повышением на 1,2 кг при сравнении с базальным инсулином ($p < 0,0001$) (Рис. 2) [2, 3].

На фоне терапии семаглутидом была выше доля пациентов, достигших снижения массы тела $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$. Доля пациентов, продемонстрировавших снижение массы тела на $\geq 5\%$, в группах семаглутида 0,5 мг составила от 37–46% и в группах семаглутида 1,0 мг составила от 45–66% в сравнении с 7–11% в группах плацебо и 5–18% на терапии активными препаратами ($p < 0,0001$). Доля пациентов, продемонстрировавших снижение массы тела на $\geq 10\%$, в группах семаглутида достигала 26,7% в сравнении с 3% в группе плацебо ($p \leq 0,05$) и до 4% на терапии активными препаратами ($p \leq 0,0002$) [2, 3].

Соответственно степени снижению массы тела семаглутид демонстрировал уменьшение окружно-

сти талии на 3,2–4,3 см на дозе 0,5 мг и 4,1–6,0 см на дозе 1,0 мг в сравнении со снижением на 1,9–2,0 см в группах плацебо и с увеличением на 0,2 см в группе инсулина гларгина [2, 3].

Степень снижения массы тела в целом уменьшалась при повышении исходного HbA1c на терапии семаглутидом 0,5 мг ($-4,4$, $-3,9$, $-3,9$, $-3,3$ и $-2,9$ кг; $p = 0,004$) и 1,0 мг ($-6,4$, $-5,9$, $-5,2$, $-4,5$ и $-4,8$ кг; $< 0,001$). Снижение массы тела было однородным по исследованиям и не зависело от фоновой сахароснижающей терапии, длительности диабета и исходной функции бета-клетки [4].

Клинически значимое снижение массы тела наблюдалась во всех категориях исходного индекса массы тела с тенденцией к более высокому абсолютному снижению при более высоком исходном индексе массы тела [5].

В целом за время исследований 15,2–24,0% и 21,5–27,2% пациентов испытывали тошноту и рвоту на дозах 0,5 мг и 1,0 мг в сравнении с 6,0–14,1% в группах сравнения. В дополнительном анализе было продемонстрировано, что только от 0,07 до 0,5 кг в эффекте снижения массы тела могло бы быть объяснено гастроинтестинальными явлениями. В связи с чем исследователи объясняют снижение массы тела прямым механизмом действия семаглутида [5].

Эффективность у разных возрастных групп (\geq или < 65 лет)

Семаглутид однородно и сопоставимо снижал массу тела от исходной в обеих возрастных когортах. Снижение массы тела составляло $-3,3$ до $-4,3$ кг (более молодые) и от $-3,6$ до $-4,6$ кг (пожилые) для 0,5 мг семаглутида; от $-4,6$ до $-6,4$ кг (более молодые) и $-4,1$ до $-6,7$ кг (пожилые) для 1,0 мг семаглутида; и от $+1,1$ до $-2,1$ кг (более молодые) и $+1,5$ до $-1,7$ кг

(пожилые) для групп сравнения. У более молодых пациентов снижение массы тела 5% отмечалось у 35%-43% в группе семаглутида 0,5 мг и 46%-62% в группе 1,0 мг семаглутида в сравнении с 4%-20% в группах сравнения. У пожилых пациентов соответствующие пропорции составили 37%-59%, 40%-79% и 4%-17% [5].

Комбинированный исход

Во вторичном анализе исследований SUSTAIN 1–5 больше пациентов на терапии семаглутидом достигло одновременного снижения как HbA1c, так и снижения массы тела. В ходе всех исследований от 78% (SUSTAIN 1) до 93% (SUSTAIN 5) пациентов, получавших семаглутид в дозе 1,0 мг, демонстрировали снижение одновременно обоих метаболических параметров [2, 3]. Дополнительный анализ комбинированного исхода продемонстрировал, что значительно ($p < 0,0001$) больше пациентов достигало HbA1c < 7,0% без набора массы тела и без тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий на терапии семаглутидом 0,5 мг (47–66%) и 1,0 мг (56–74%) по сравнению с другими группами (7%-19% – плацебо; 16–28% – активные препараты) (Рис. 3) [2, 3].

Другие показатели

Семаглутид в сравнении с группами сравнения демонстрировал сопоставимое или значимое снижение систолического артериального давления, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и уровня триглицеридов. Семаглутид не оказывал влияния на диастолическое артериальное давление, а также несколько повышал частоту сердечных сокращений по сравнению с другими группами (Рис. 4) [2, 3].

Функция почек

Было отмечено исходное снижение в скорости клубочковой фильтрации до примерно 12 недели на терапии семаглутидом, которое сопровождалось дальнейшим выходом на плато по данным до 30 недели исследований. Также стоит отметить, что по большей части данный эффект наблюдался у пациентов с исходно меньшим нарушением скорости клубочковой фильтрации (>60 мл/мин/1,73 м²).

Подобный эффект ранее отмечался в исследованиях применения терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или терапии ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2). В исследованиях эти терапевтические опции продемонстрировали нефропротективное действие на долгосрочном горизонте времени, а первичное замедление скорости фильтрации этих препаратов связывают с гемодинамической адаптацией.

Однако, несмотря на стабилизацию функции почек после исходного снижения, в краткосрочных исследованиях гликемического контроля семаглутидом результирующая потеря скорости фильтрации превосходила потерю в группах сравнения.

Дополнительно была произведена оценка изменения альбуминурии. В исследованиях SUSTAIN 1–5 отношение альбуминурии на момент завершения исследования к исходному уровню составило 0,92 для семаглутида 0,5 мг и 0,84 для семаглутида 1,0 мг, в других группах активного контроля также отмечалось снижение альбуминурии, в то время как в группах плацебо было отмечено ее нарастание – 1,24. Расчетное отношение разницы между семаглутидом и плацебо составило 0,74 в пользу 0,5 мг и 0,68 в пользу 1,0 мг [6].

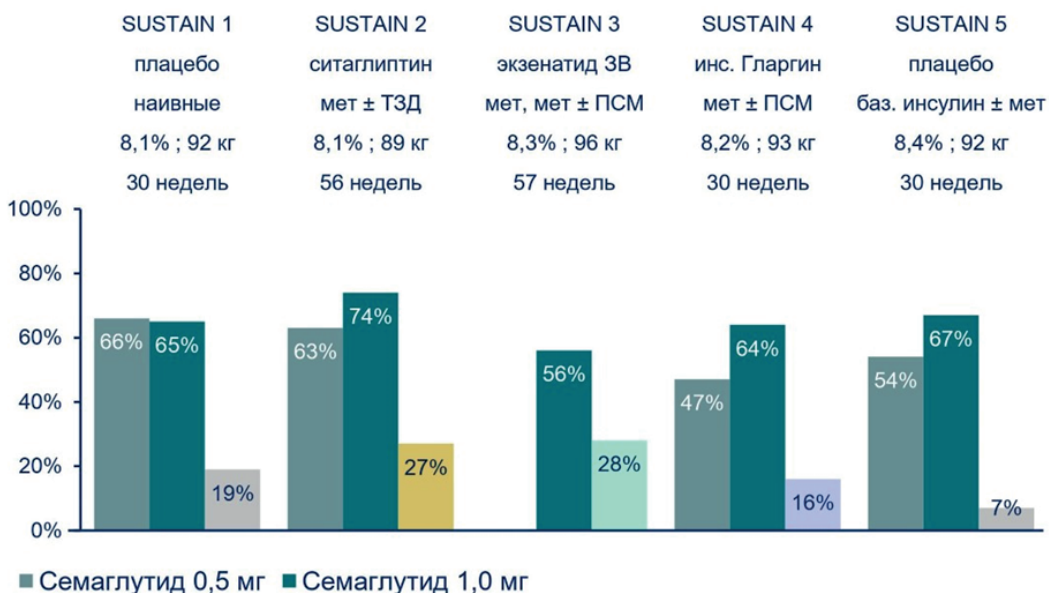


Рисунок 3. Доля пациентов (%), достигших комбинированной конечной точки HbA1c < 7,0% без набора массы тела и без тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1–5

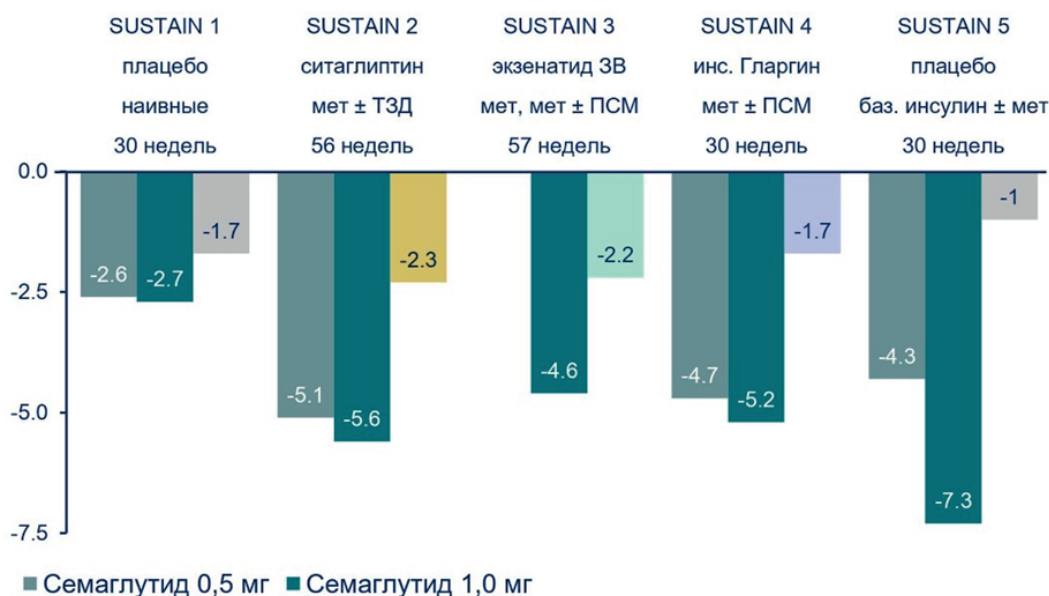


Рисунок 4. Изменение систолического артериального давления (мм рт. ст.) от исходного в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и в группах сравнения к завершению исследований SUSTAIN 1–5.

Влияние функции почек на показатели эффективности

В исследовании SUSTAIN 4 и SUSTAIN 5 были широко представлены пациенты как с нормальной исходной функцией, так и со снижением легкой и средней степени. В дополнительном анализе этих исследований оценили влияние семаглутида на HbA1c и на массу тела.

Было показано, что эффективность семаглутида не зависела от категории исходной скорости клубочковой фильтрации: $p=0,85$ и $p=0,33$ для межгруппового различия в снижении HbA1c и $p=0,69$ и $p=0,49$ для межгруппового различия в снижении массы тела, соответственно исследованиям [7].

Функция почек в разных возрастных группах (≥ или <65 лет)

Скорость клубочковой фильтрации в меньшей степени снижалась у пациентов старшей возрастной группы. Сводное среднее абсолютное снижение скорости клубочковой фильтрации к 30 неделе составляло -3,2, -2,2 и -2,5 мл/мин/1,73 м² (пожилые) и -4,8, -5,4 и -3,4 мл/мин/1,73 м² (более молодые) в группах применения семаглутида 0,5 мг, 1,0 мг и группах сравнения, соответственно [5].

Как отмечено ранее, большее снижение скорости фильтрации на фоне терапии семаглутидом на таком коротком горизонте времени могло быть опосредовано гемодинамической адаптацией, результаты будущих исследований прольют больший свет на этот механизм. Также меньшее абсолютное снижение в группе пожилых пациентов могло быть обусловлено тенденцией к более сохранной функции почек у молодых пациентов. А, как указано выше, эффект

снижения скорости клубочковой фильтрации был продемонстрирован именно у данной когорты пациентов.

Безопасность

Доля пациентов, у которых развились те или иные нежелательные явления, была сопоставимой между группами семаглутида и группами сравнения, за исключением нежелательных явлений, связанных с желудочно-кишечным трактом. Доля пациентов, у которых были отмечены гастроинтестинальные нарушения, составляла от 27–44% в группах семаглутида, 15% в группах плацебо и 15–33% в группах активного контроля. Большинство явлений непереносимости носило легкий или среднетяжелый характер и проходило со временем у большинства пациентов [2, 3]. Доля пациентов, прекративших терапию вследствие развития нежелательных явлений, также была сопоставима между группами: небольшой дисбаланс в сторону большей частоты на терапии семаглутидом возникал опять же из-за развития гастроинтестинального дискомфорта (Рис. 5) [2, 3].

Частота развития тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий была либо сопоставима, либо ниже на терапии семаглутидом в сравнении с другими группами. В целом повышение частоты подобных нежелательных явлений было зарегистрировано во всех группах, в которых в исходной схеме терапии присутствовали производные сульфонилмочевины или инсулин (Рис. 6) [2, 3].

SUSTAIN 7–11 и SUSTAIN FORTE, STEP 2

Пострегистрационные гликемические исследования (исследования IIIb фазы)

Семавик® — единый кардиометаболический подход к лечению СД2

MACE*
↓26%¹



Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9
Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный)
Факс (812) 703-79-76
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)
www.geropharm.ru

*MACE or major adverse cardiac events – большие сердечно-сосудистые события
1. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1481-1486.

Semavik®

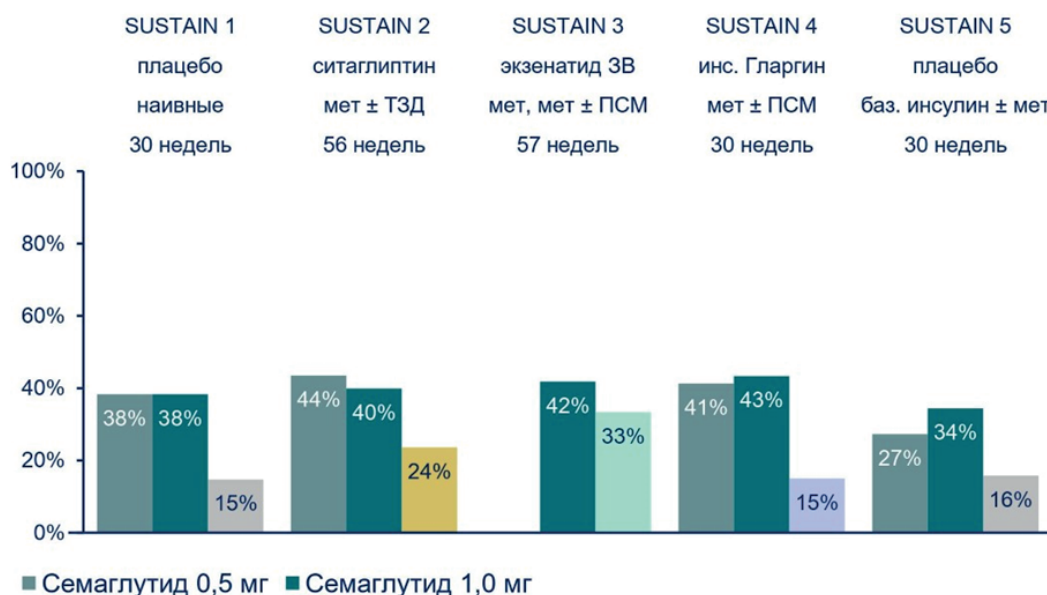


Рисунок 5. Совокупная доля пациентов (%), у которых были отмечены те или иные гастроинтестинальные нежелательные явления, в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и группах сравнения за периоды исследований SUSTAIN 1–5

Семаглутид и другие арГПП-1

Помимо ранее упомянутого исследования сравнения эффективности семаглутида и экзенатида SUSTAIN 3, дальнейшее изучение эффективности семаглутида проходило в разрезе сравнения его с более современными длительно действующими арГПП-1, которые зарекомендовали себя в качестве эффективных препаратов как с позиции гликемического контроля, так и со стороны влияния на сердечно-сосудистый прогноз пациентов с СД2 [8].

SUSTAIN FORTE

В недавно завершившемся исследовании SUSTAIN FORTE изучалась эффективность высокой дозы семаглутида 2,0 мг у пациентов с СД 2 и недостаточным гликемическим контролем в сравнении с семаглутидом 1,0 мг. Исходный HbA1c в исследовании был выше, чем в остальных исследованиях клинической программы SUSTAIN, – 8,9%. По результатам было продемонстрировано, что повышение дозы семаглутида до 2,0 мг давало дополнительное метаболическое

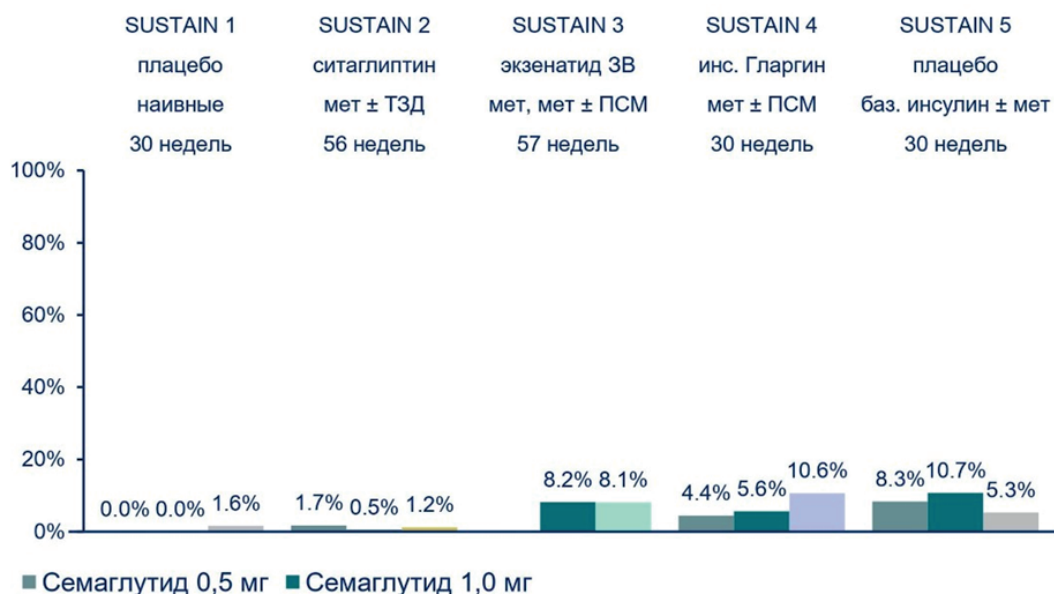


Рисунок 6. Совокупная доля пациентов (%), у которых были эпизоды тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемий, в группах терапии семаглутидом 0,5 мг и 1,0 мг и группах сравнения за периоды исследований SUSTAIN 1–5

преимущество в сравнении с дозой 1,0 мг как в отношении HbA1c, так и в отношении снижения массы тела (Рис. 6) [9].

STEP2

В исследовании STEP 2 у пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением (100 кг) с небольшим повышением HbA1c (8,1%) на фоне предшествующей сахароснижающей терапии было проведено сравнение эффективности семаглутида в дозе 2,4 мг, на настоящий момент одобренной только для терапии ожирения, и семаглутида в дозе 1,0 мг. Результаты исследования опять же подтвердили дозозависимую эффективность семаглутида как с позиции гликемического контроля, так и с позиции снижения массы тела. Однако стоит подчеркнуть, что снижение HbA1c на более высокой дозе незначительно превосходило терапевтическую дозировку семаглутида 1,0 мг на контрасте с более выраженным положительным влиянием на массу тела (Рис. 7) [10].

SUSTAIN 7

Особый интерес представляет сравнительное исследование применения семаглутида в сравнении с другим арГПП-1, применяемым 1 раз в неделю, дулаглутидом. В исследовании SUSTAIN 7 проводилось попарное сравнение семаглутида в дозах 0,5 мг и 1,0 мг и дулаглутида 0,75 мг и 1,5 мг, соответственно. В обеих парах было продемонстрировано преимущество соответствующей дозы семаглутида как в отношении снижения HbA1c, так и в отношении снижения массы тела [11].

В дополнительном анализе SUSTAIN 7 было показано, что при непрямом сравнении семаглутида в дозе 0,5 мг и дулаглутида 1,5 мг наблюдался сопоставимый эффект препаратов на гликемический контроль с тенденцией к численно большему эффекту у семаглутида

0,5 мг; также было отмечено статистически значимое преимущество семаглутида 0,5 мг на снижение массы тела в сравнении с дулаглутидом 1,5 мг [12].

При изучении высоких доз дулаглутида в исследовании AWARD 11 было показано дополнительное улучшение метаболических показателей при применении дулаглутида в дозах 3,0 мг и 4,5 мг в сравнении с дозой 1,5 мг [13].

Для оценки сравнительной эффективности семаглутида были проведены не прямые анализы на основании AWARD 11 и результатов, полученных в отношении дозы семаглутида 1,0 мг в исследовании SUSTAIN 7 и дозы 2,0 мг в исследовании SUSTAIN FORTE. По итогам анализов было продемонстрировано дозозависимое преимущество семаглутида по сравнению с обеими высокими дозами дулаглутида (Рис. 8) [14, 15].

Степень преимущества, продемонстрированная в не прямых анализах, в целом согласовывалась с результатами, полученными в соответствующих клинических исследованиях (Рис. 7) [12, 14, 15].

SUSTAIN 10

В исследовании SUSTAIN 10 семаглутид в дозе 1,0 мг сравнивался с наиболее часто применяемым арГПП-1 – лираглутидом в дозе 1,2 мг 1 раз в день. По результатам исследования также был продемонстрирован большой потенциал семаглутида 1,0 мг как в отношении снижения HbA1c, так и в отношении положительного влияния на массу тела (Рис. 10) [16].

Семаглутид и иНГЛТ-2

Дополнительный интерес представляет оценка эффективности семаглутида в сравнении или в дополнение к другой современной пероральной терапии – иНГЛТ-2, также оказывающим благоприятный эффект как на гликемический контроль, так и на массу тела и имеющим ряд других плейотропных эффектов.

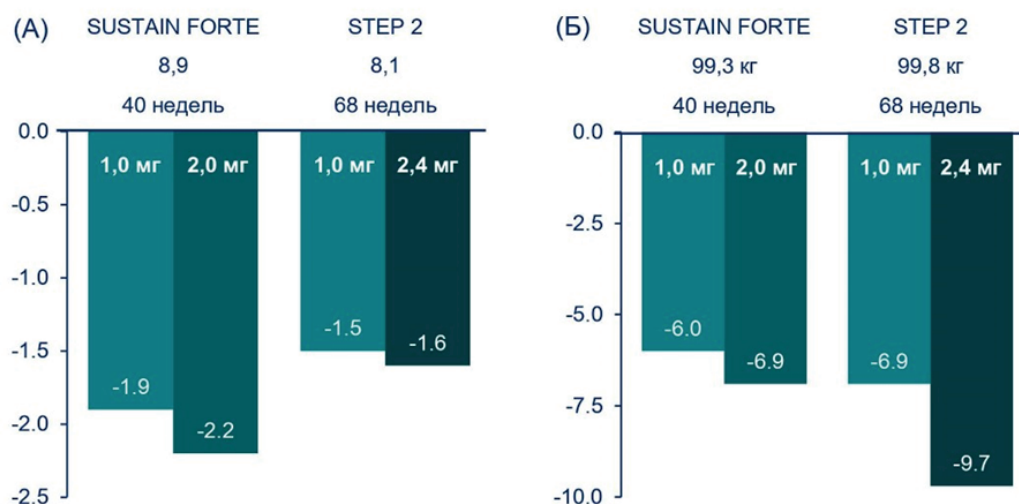


Рисунок 7. Изменение (А) HbA1c (%) и (Б) массы тела (кг) от исходных в группах терапии семаглутидом 1,0 мг, 2,0 мг и 2,4 мг к завершению исследований SUSTAIN FORTE и STEP 2

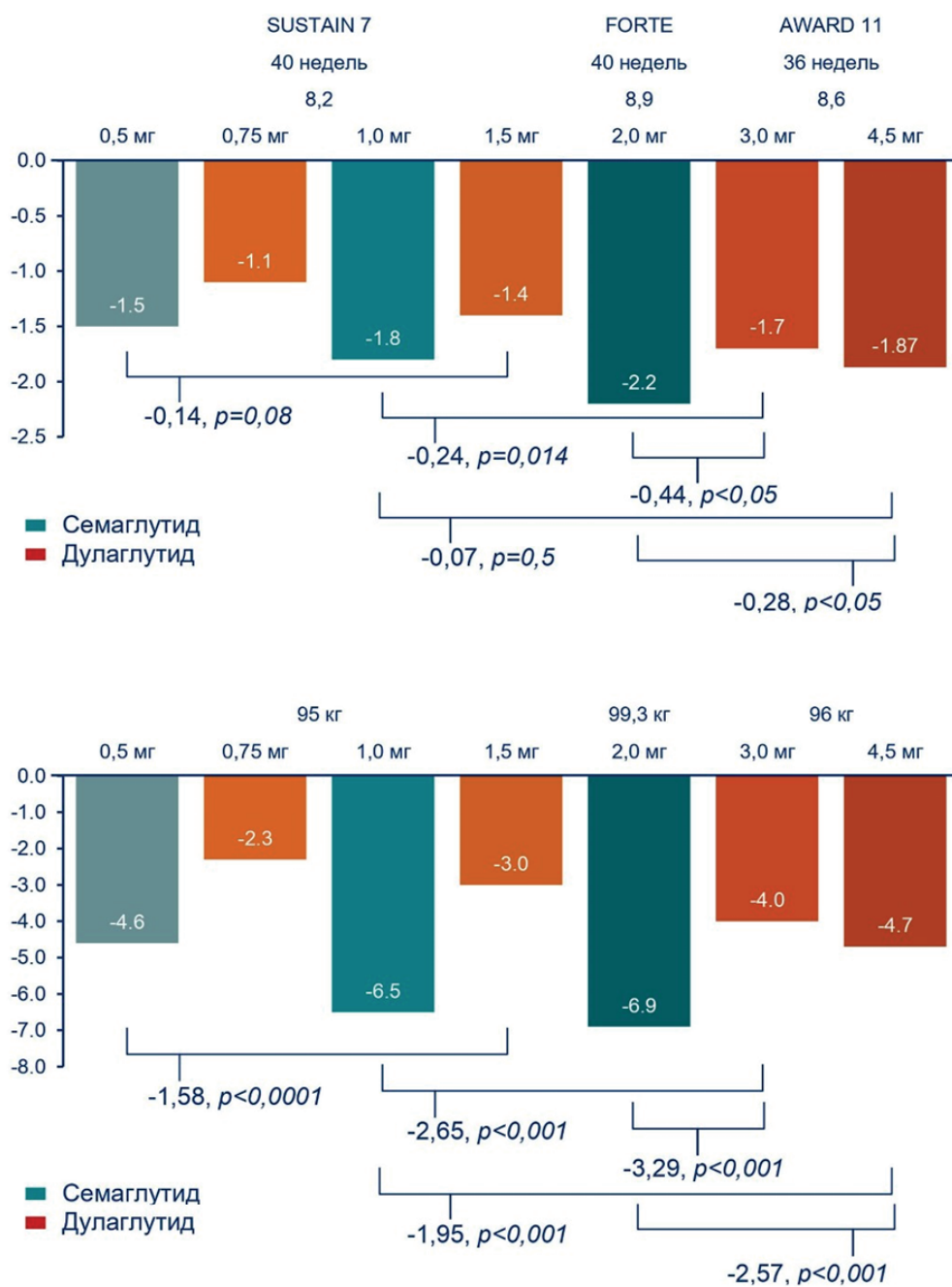


Рисунок 8. Изменение HbA1c (%) (вверху) и массы тела (кг) (внизу) от исходных в группах терапии семаглутидом 0,5 мг, 1,0 мг, 2,0 мг и группах терапии дулаглутидом 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг, 4,5 мг к завершению исследований SUSTAIN 7, SUSTAIN FORTE, AWARD 11. Значения межгрупповых различий представлены на основании не прямых сравнений в соответствующих анализах и могут не соответствовать графической репрезентации данных из соответствующих исследований.

SUSTAIN B

В исследовании SUSTAIN 8 эффективность семаглутида 1,0 мг сравнивалась с канаглифлозином 300 мг у пациентов, находящихся на недостаточном контроле (HbA1c – 8,3%) терапией метформином. По прошествии 1 года терапии результаты показали, что семаглутид 1,0 мг существенно превосходил канаглифлозин 300 мг как по степени снижения HbA1c, так и по степени снижения исходной массы тела (Рис. 9) [17]. В последующем анализе исследования было подчеркнуто, что в обеих группах снижение массы тела про-

исходило в первую очередь за счет снижения именно жировой составляющей [18].

Дополнительно здесь стоит привести результаты непрямого сравнительного анализа эффективности семаглутида 1,0 мг и эмпаглифлозина 25 мг в дополнение к метформину на основании данных SUSTAIN 2, 3, 8 и PIONEER 2 (в котором эмпаглифлозин сравнивался с пероральной формой семаглутида 14 мг). Результаты подтвердили превосходство семаглутида 1,0 мг и перед этим представителем класса иНГЛТ-2 (Рис. 9) [19].

SUSTAIN 9

В свете большого преимущества, продемонстрированного на терапии семаглутидом по сравнению с иНГЛТ-2, исследователей также интересовало, будет ли семаглутид 1,0 мг за счет комплементарных однонаправленных механизмов оказывать дополнительное преимущество у пациентов, уже находящихся на терапии иНГЛТ-2. Это интересно и в разрезе того, что эффект последних на массу тела обеспечен потерей организмом калорий и достаточно быстро выходит на плато из-за включения компенсаторных механизмов.

В исследовании SUSTAIN 9 было показано, что добавление семаглутида 1,0 мг к терапии иНГЛТ-2 у пациентов с недостаточным гликемическим контролем дает дополнительное преимущество как на снижение HbA1c, так и на дальнейшее снижение массы тела (Рис. 10) [20].

Стоит отметить, что исследование было относительно коротким и в его рамках не было отмечено очевидной тенденции к формированию плато указанных эффектов на терапии семаглутидом 1,0 мг. Также отмечались и дополнительные преимущества семаглутида 1,0 мг по снижению систолического давления, уменьшению окружности талии и благоприятного влияния на липидный профиль.

Семаглутид и инсулин

В исследованиях SUSTAIN 4 и SUSTAIN 5 у пациентов, требующих инсулинотерапии, эффективность семаглутида 0,5 мг и 1,0 мг уже оценивалась в сравнении с инсулином гларгин или в сравнении с плацебо у пациентов, находящихся на терапии базальным инсулином, соответственно исследованиям. Дальнейшей вехой в изучении применимости семаглутида у данной когорты пациентов стало исследование SUSTAIN 11.

SUSTAIN 11

В исследовании SUSTAIN 11 сравнили эффективность и безопасность добавления семаглутида 1,0 мг 1 раз в неделю или коротко действующего аналога инсулина, инсулина аспарт, 3 раза в день при интенсификации терапии пациентов, находящихся на терапии метформином и инсулином гларгин 100 Ед. Пациенты в исследовании были несколько старше и имели более длительный стаж СД2, что, в том числе, отражалось в более высоком, относительно остальной программы, исходным HbA1c – 8,6%.

Оба режима терапии по прошествии 1 года исследования продемонстрировали существенное снижение HbA1c с численным превосходством в пользу семаглутида (Рис. 10).

Стоит отметить, что для достижения этого результата в группе семаглутида требовалась значительно меньшая доза базального инсулина (на 12% меньше). Соответственно, и совокупная доза инсулина в группе семаглутида была ниже на 54%, чем в группе инсулина аспарт, так как пациенты второй группы, начиная с 4 Ед инсулина аспарт, к окончанию исследования находились на дозе 32,8 Ед.

Дополнительно была отмечена существенная межгрупповая разница по влиянию на массу тела (Рис. 10), систолическое и диастолическое артериальное давление и общий холестерин в пользу семаглутида 1,0 мг [21].

SUSTAIN 6

В аспекте безопасности стоит отдельно выделить изучение влияния семаглутида на сердечно-сосудистый риск пациентов с СД 2. В рамках клинической программы исследование SUSTAIN 6 являлось еще одним обязательным для регистрации препарата. В исследование вошло 3297 пациентов, из которых 2735 были отнесены по дизайну исследования к группе пациентов, имевших

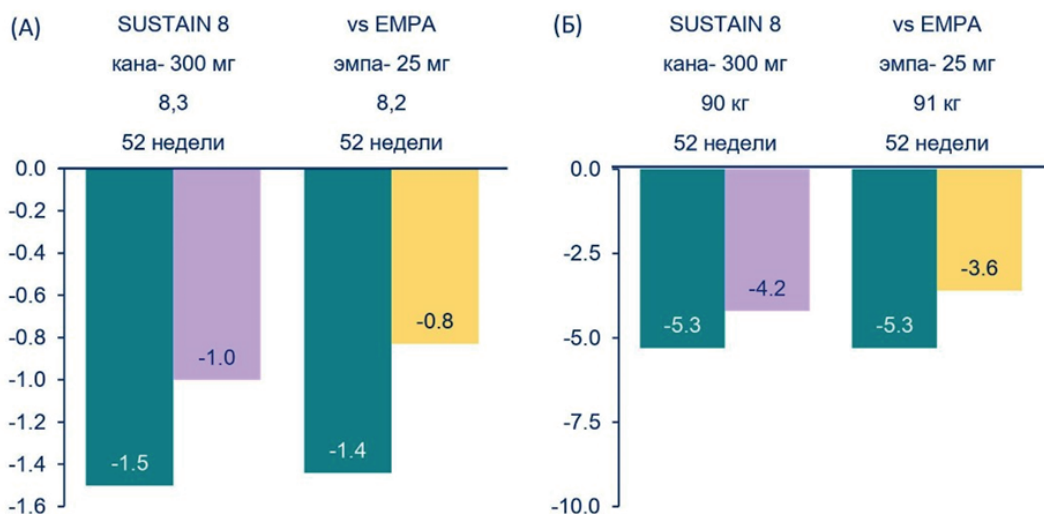


Рисунок 9. Изменение (А) HbA1c (%) и (Б) массы тела (кг) от исходных в группах терапии семаглутидом 1,0 мг и канаглифлозином 300 мг к завершению исследований SUSTAIN 8 и эмпаглифлозином 25 мг по непрямому сравнению индивидуальных пациентских данных.

высокий сердечно-сосудистый риск, в том числе и анамнез сердечно-сосудистых заболеваний.

Интересно, что, как отмечено ранее, исследование носило предрегистрационный характер, и поэтому для выполнения требований регулятора дизайн исследования закладывался на демонстрацию безопасности добавления семаглутида к стандарту терапии. Однако по результатам исследования было установлено, что семаглутид не только оказался безопасным, но и проявлял кардионепротективные эффекты в сравнении с группой пациентов, которым добавляли в схему терапии плацебо [22].

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой было время до наступления крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), включавших нефатальные инфаркты, нефатальные инсульты и сердечно-сосудистую смерть [22].

Основной результат

По завершении исследования SUSTAIN 6 было показано, что семаглутид на 26% снижал относительный риск МАСЕ. В данной выборке пациентов это выражалось в снижении абсолютного риска в группе семаглутида на 2,3% и в соответствующем NNT (числе пациентов, необходимых пролечить для предотвращения события), равном 45 за 2 года терапии (Рис. 11) [22].

Вклад в снижение МАСЕ на терапии семаглутидом внесли статистически значимое снижение абсолютного риска инсультов на 1,1%, а также численное снижение абсолютного риска инфарктов на 1,0% и сердечно-сосудистой смерти на 0,2%.

Дополнительные анализы

В недавних дополнительных анализах были подробнее рассмотрены аспекты исследования. Так, было

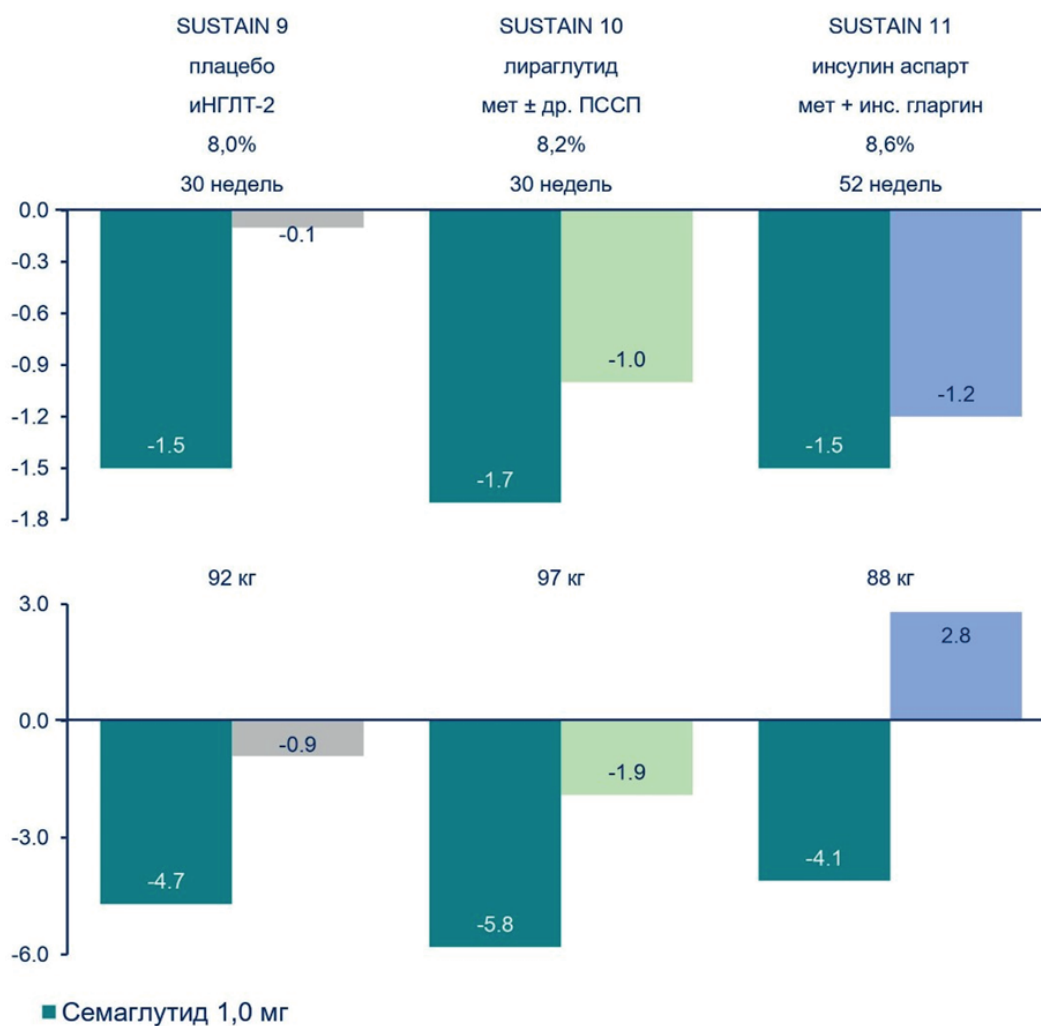


Рисунок 10. Изменение (вверху) HbA1c (%) и (внизу) массы тела (кг) от исходных в группах терапии семаглутидом 1,0 мг и группа сравнения к завершению исследований SUSTAIN 9–11.

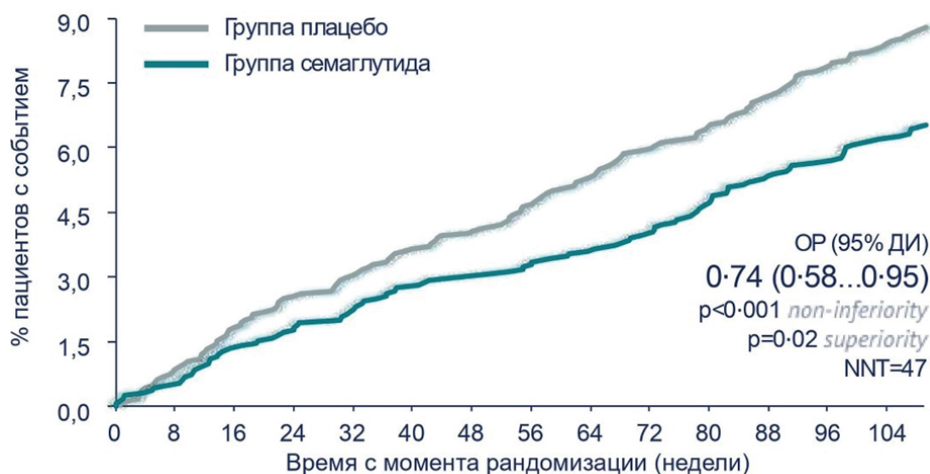


Рисунок 11. Кумулятивные кривые наступления событий MACE в ходе исследования SUSTAIN 6. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, NNT – число пациентов, необходимых пролечить в течение срока, равного сроку исследования, для предотвращения одного события.

показано, что относительный риск инсультов снижался на 39% в первую очередь за счет снижения на 49% относительного риска наступления событий, связанных с окклюзией малых сосудов в головном мозге [23].

Риск коронарных событий снижался на 26% за счет как численного снижения частоты инфарктов миокарда на 26%, так и значимого снижения на 33% относительной частоты процедур, связанных с реваскуляризацией миокарда, таких как коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство [22, 24].

Однородность эффекта

Другие анализы SUSTAIN 6 также показали, что эффект семаглутида был сопоставим в различных категориях подгрупп пациентов, включенных в исследование (нет межгрупповой разницы при $p > 0,05$).

Семаглутид в равной степени снижал риск MACE у пациентов с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ($p = 0,22$) [25]. В том числе анамнез инсультов или инфарктов не влиял на эффект семаглутида как в отношении снижения риска MACE ($p = 0,75$), так и в отношении снижения частоты собственно отдельных компонентов конечной точки: инфаркта ($p = 0,67$) и инсульта ($p = 0,75$) [25].

Семаглутид также проявлял свое протективное действие независимо от длительности СД2 ($p = 0,75$) [28], пола ($p = 0,45$) [25], возраста ($p = 95$) [25].

Также на уменьшение частоты MACE на терапии семаглутидом не оказывал влияние анамнез заболеваний периферических артерий ($p = 0,49$) [27], анамнез микрососудистых осложнений ($p = 0,09$) [28], исходная скорость клубочковой фильтрации ($p = 1,00$) [29] и исходный уровень альбуминурии ($p = 0,48$) [30].

Семаглутид оказывал влияние в разных группах исходного уровня триглицеридов ($p = 0,90$) [31], исходного систолического артериального давления ($p = 0,40$) [32],

исходного индекса массы тела ($p = 0,02$) [32] и исходного уровня HbA1c ($p > 0,05$) [33], и эффект в целом не зависел от количества факторов риска, показатели которых улучшились за время исследования ($p = 0,95$) [34].

Вторичные конечные точки

Дополнительно в исследовании оценивали другие аспекты сосудистой безопасности. Среди вторичных исходов исследования помимо оценок, подтвердивших безопасность влияния семаглутида на компоненты первичной конечной точки и на другие кардиологические нозологии, проводилась оценка безопасности в отношении микрососудистых исходов, в частности, ретинопатии и развития новой или ухудшения существующей нефропатии [22].

Ретинопатия

В рамках исследования был отмечен сигнал о повышении относительного риска ретинопатии в группе применения семаглутида на 76%, которое в основном было продиктовано увеличением необходимости в фотокоагуляции сетчатки в группе семаглутида [22].

Нефропатия

На фоне применения семаглутида снижался относительный риск наступления комбинированного почечного исхода – развития новой или ухудшения существующей нефропатии, – включавшего в себя развитие устойчивой макроальбуминурии, удвоение уровня креатинина или снижение клиренса креатинина 45 мл/мин/1,73 м², необходимость в постоянной заместительной почечной терапии или смерть по почечным причинам [22].

Результаты исследования этого вторичного исхода продемонстрировали, что снижение относительного риска комбинированного почечного исхода составило 36% (Рис. 12). Меньшая частота наступления этого

события в группе терапии семаглутидом в сравнении с группой плацебо была продиктована, в первую очередь, уменьшением на 46% числа случаев развития стойкой макроальбуминурии [22].

Дополнительные анализы

Причем дополнительные анализы SUSTAIN 6 показали, что уровень исходной альбуминурии был ниже на 20% в группе 0,5 мг семаглутида и на 33% ниже в группе 1 мг по сравнению с соответствующими группами плацебо; также в группе семаглутида 0,5 мг было отмечено численное замедление падения скорости клубочковой фильтрации на 0,33 мл/мин/1,73 м²/год, а в группе 1,0 мг – значимое замедление на 0,87 мл/мин/1,73 м²/год [35].

В другом анализе было показано, что альбуминурия, в среднем, снижается на 26% в группе применения семаглутида по сравнению с плацебо: на 28% в группе исходной скорости клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м² и на 26% в группе 60 мл/мин/1,73 м². Годовое снижение скорости клубочковой фильтрации также было меньше в группе семаглутида по сравнению с плацебо на 0,6 мл/мин/1,73 м²: на 1,21 мл в группе исходной скорости клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м² и на 0,42 мл в группе 60 мл/мин/1,73 м². При этом продемонстрированное преимущество не зависело от сопутствующей терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы [36].

Результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики первого препарата семаглутид в Российской Федерации

В результате всесторонних аналитических исследований, проведенных ООО «ГЕРОФАРМ» в рамках программы исследования семаглутида, была показана высокая степень сопоставимости биоэквивалентности

та препарату сравнения в отношении характеристик действующего вещества, примесей и состава вспомогательных веществ. [37]

Целью проведенного исследования было изучение сравнительной фармакокинетики, биоэквивалентности, безопасности и переносимости препаратов Семавик® (GP40221) и Оземпик®, содержащих семаглутид, у здоровых добровольцев. Данное исследование биоэквивалентности являлось открытым рандомизированным и было проведено в параллельных группах здоровых добровольцев мужского пола с однократным введением исследуемых препаратов в дозе 0,5 мг натощак. Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов был сделан с использованием классического подхода, основанного на оценке 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений первичных фармакокинетических параметров (AUC_{0-t}, C_{max}) для действующего вещества исследуемых препаратов.

По результатам исследования было показано, что значения 90% ДИ для отношений геометрических средних основных ФК-параметров семаглутида составляют 92,26–105,58% и 89,28–103,21% для AUC_{0-t} и C_{max} соответственно и укладываются в допустимые пределы 80–125%. Была доказана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов семаглутида (Рис. 13).

С целью доказательства биоэквивалентности препаратов семаглутида и для получения наиболее достоверных данных была выбрана популяция здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. Такая популяция наиболее гомогенна, что позволяет снизить внутрииндивидуальную вариабельность до оптимальной для исследований биоэквивалентности.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что препараты Семавик® (GP40221) (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик® (Ново Нордиск А/С, Дания) могут быть признаны биоэквивалентными



Рисунок 12. Кумулятивные кривые наступления событий комбинированного почечного исхода в ходе исследования SUSTAIN 6. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

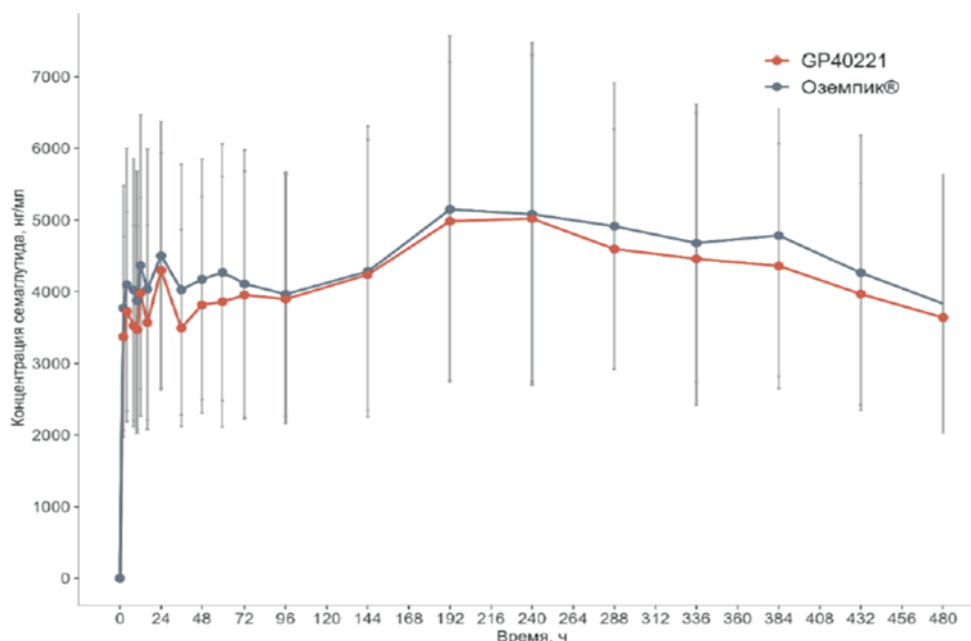


Рисунок 13. Усредненные фармакокинетические профили «концентрация-время» семаглутида в сыворотке крови добровольцев. Исследуемые препараты Семавик® (GP40221), раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия) и Оземпик®, раствор для подкожного введения 1,34 мг/мл (Ново Нордиск А/С, Дания).

и одинаково безопасными с точки зрения клинической фармакологии [37].

Заключение

Семаглутид обеспечивает существенное снижение как HbA_{1c}, так и массы тела как в монотерапии, так и на фоне различной уже имеющейся у пациентов терапии. Профиль безопасности препарата отвечает современным ожиданиям, а явления непереносимости, присущие этому классу препаратов, носят временный характер.

Литература/References

- Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Apr 12;10:155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155>.
- Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, J6dar E, Mehta R, Woo V, Lingvaj 1. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. *Diabetes Metab*. 2019 Oct;45(5):409–418. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.12.001>.
- Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2019 Mar;43(2):136–145. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.05.008>.
- Aroda VR, Capehorn MS, Chaykin L, Frias JP, Lausvig NL, Macura S, LUDemann J, Madsbad S, Rosenstock J, Tabak O, Tadayon S, Bain SC. Impact of baseline characteristics and beta-cell function on the efficacy and safety of subcutaneous once-weekly semaglutide: A patient-level, pooled analysis of the SUSTAIN 1–5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Mar;22(3):303–314. <https://doi.org/10.1111/dom.13896>.
- Warren M, Chaykin L, Trachtenberg D, Nayak G, Wijayasinghe N, Cariou B. Semaglutide as a therapeutic option for elderly patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the SUSTAIN 1–5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep;20(9):2291–2297. <https://doi.org/10.1111/dom.13331>.
- Mann, J. F. E., Hansen, T., Idorn, T., Leiter, L. A., Marso, S. P., Rossing, P., Vilsb1211I, T. (2020). Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1–7 randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2).
- Cherney DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzono O, Tuttle K, Vrhnjak B, Rasmussen S, Bain SC. Hemoglobin A_{1c} Reduction With the GLP-1 Receptor Agonist Semaglutide Is Independent of Baseline eGFR: post hoc Analysis of the SUSTAIN and PIONEER Programs. *Kidney Int Rep*. 2022 Aug 3;7(11):2345–2355. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.07.167>.
- Lingvaj 1, Hansen T, Macura S, et al. Superior weight loss with once-weekly semaglutide versus other glucagon-like peptide-1 receptor agonists is independent of gastrointestinal adverse events *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020;8: e001706. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001706>.
- Frfas JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvaj 1, Macura S, S121ndergaard AL, Tankova TI, Tentolouris N, Buse JB. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2–0 mg versus 1–0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):563–574. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00174-1).
- Davies M, Faerch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura 1, Viljoen A, Wadden TA, Lingvaj 1; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2–4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0).
- Pratley RE, Aroda VR, Lingvaj 1, LUDemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):275–286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X).
- Goldenberg, R., Pratley, R. E., Aroda, V. R., Gondolf, T., Hansen, T., Lingvaj 1., LUDemann, J., Skj12.1th, T. V., & Viljoen, A. (2019). 87 – Efficacy and Safety of Semaglutide 0.5 mg vs Dulaglutide 1.5 mg Once Weekly in Type 2 Diabetes: Posthoc Analysis of SUSTAIN 7. In *Canadian Journal of Diabetes (Vol. 43, Issue 7, p. S32)*. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.07.096>.
- Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, Malik R, Bethel MA, Cox DA. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care*. 2021 Mar;44(3):765–773. <https://doi.org/10.2337/dc20-1473>.
- Pratley RE, Catarig AM, Lingvaj 1, Viljoen A, Paine A, Lawson J, Chubb B, Gorst-Rasmussen A, Miresashvili N. An indirect treatment comparison of the efficacy of semaglutide 1.0 mg versus dulaglutide 3.0 and 4.5 mg. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov;23(11):2513–2520. <https://doi.org/10.1111/dom.14497>.

15. Lingvay 1, Bauer R, Baker-Knight J, Lawson J, Pratley R. An Indirect Treatment Comparison of Semaglutide 2.0 mg vs Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Using Multilevel Network Meta-regression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1461–1469. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab905>.
16. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Verges B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020 Apr;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
17. Lingvay 1, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Viljoen A, McCrimmon RJ. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):834–844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0).
18. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, Lausvig NL, le Roux CW, Thielke D, Lingvay 1. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2020 Mar;63(3):473–485. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05065-8>.
19. Lingvay 1, Capehorn MS, Catarig AM, Johansen P, Lawson J, Sandberg A, Shaw R, Paine A. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Dec 1;105(12):e4593–604. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa577>.
20. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst 1, Ludvik B, Thielke D, Thrasher J, Woo V, Philis-Tsimikas A. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 May;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X).
21. Kellerer M, Kaltoft MS, Lawson J, Nielsen LL, Strojek K, Tabak O, Jacob S. Effect of once-weekly semaglutide versus thrice-daily insulin aspart, both as add-on to metformin and optimized insulin glargine treatment in participants with type 2 diabetes (SUSTAIN 11): A randomized, open-label, multinational, phase 3b trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Sep;24(9):1788–1799. <https://doi.org/10.1111/dom.14765>.
22. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, J6dar E, Leiter LA, Lingvay 1, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsb1211 T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
23. Strain WD, Frenkel O, James MA, Leiter LA, Rasmussen S, Rothwell PM, Sejersten Ripa M, Truelsen TC, Husain M. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke.* 2022 Sep;53(9):2749–2757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>.
24. Kolkailah, A. A., Lingvay, 1., Dobrecky-Mery, 1., Aharonovich, A., David, J., Holse, C., Rasmussen, S., & McGuire, O. K. (2022). Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on coronary artery disease outcomes in patients with type 2 diabetes with or at high risk for cardiovascular disease: Insights from the SUSTAIN-6 trial. In *Diabetes, Obesity and Metabolism* (Vol. 25, Issue 4, pp. 1117–1120). Wiley. <https://doi.org/10.1111/dom.14941>.
25. Leiter LA, Bain SC, Hramiak 1, J6dar E, Madsbad S, Gondolf T, Hansen T, Holst 1, Lingvay 1. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Jun 6;18(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0871-8>.
26. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, Mazer CD, Nauck MA, Pratley RE, Rasmussen S, Saevereid HA, Zinman B, Buse JB. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul;21(7):1745–1751. <https://doi.org/10.1111/dom.13698>.
27. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, Sejersten Ripa M, Bonaca MP. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jul;24(7):1288–1299. <https://doi.org/10.1111/dom.14700>.
28. Verma S, Bain SC, Honore JB, F E Mann J, A Nauck M, E Pratley R, Rasmussen S, Sejersten Ripa M, Zinman B, Buse JB. Impact of microvascular disease on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: Results from the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Nov;22(11):2193–2198. <https://doi.org/10.1111/dom.14140>.
29. Rossing P, Bain SC, Bosch-Traberg H, Sokareva E, Heerspink HJL, Rasmussen S, Mellbin LG. Effect of semaglutide on major adverse cardiovascular events by baseline kidney parameters in participants with type 2 diabetes and at high risk of cardiovascular disease: SUSTAIN 6 and PIONEER 6 post hoc pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Aug 24;22(1):220. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01949-7>.
30. Verma S, David JP, Leiter LA, Michelsen MM, Rasmussen S, Bhatt DL. Semaglutide reduces the risk of major adverse cardiovascular events consistently across baseline triglyceride levels in patients with type 2 diabetes: Post hoc analyses of the SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Aug;25(8):2388–2392. <https://doi.org/10.1111/dom.15081>.
31. Leiter LA, Bain SC, Bhatt DL, Buse JB, Mazer CD, Pratley RE, Rasmussen S, Ripa MS, Vrazic H, Verma S. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across baseline blood pressure categories: Analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1690–1695. <https://doi.org/10.1111/dom.14079>.
32. Verma S, McGuire DK, Bain SC, Bhatt DL, Leiter LA, Mazer CD, Monk Fries T, Pratley RE, Rasmussen S, Vrazic H, Zinman B, Buse JB. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Dec;22(12):2487–2492. <https://doi.org/10.1111/dom.14160>.
33. L.G. Mellbin, D. L. Bhatt, J.-P. David, M. C. Petrie, S. Rasmussen, P. A. Schytz, T. Vilsb1211. Effect of semaglutide versus placebo on cardiovascular outcomes by baseline HbA1c: SUSTAIN 6 and PIONEER 6 post hoc analysis. Session: SO 44 Lessons from trials. Oral Presentation # 594. Hybrid 58th EASD Annual Meeting. 2022. <https://www.easd.org/media-centre/home.html#!resources/effect-of-semaglutide-versus-plac-eb-on-cardiovascular-outcomes-by-baseline-hba-sub1c-sub-sustain-6-and-pioneer-6-post-hoc-i-i-analysis>.
34. Zobel EH, von Scholten BJ, Hansen TW, Persson F, Rasmussen S, Wolthers B, Rossing P. The importance of addressing multiple risk markers in type 2 diabetes: Results from the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Feb;24(2):281–288. <https://doi.org/10.1111/dom.14578>.
35. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, Mann JFE, Nauck MA, Rasmussen S, Rossing P, Wolthers B, Zinman B, Perkovic V. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation.* 2022 Feb 22;145(8):575–585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459>.
36. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherner DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, Rasmussen S, Bain SC. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int.* 2023 Apr;103(4):772–781. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>.
37. Арефьева АН, Банко ВВ, Садовских МО, Носков СМ. Первый препарат семаглутида в Российской Федерации: результаты открытого рандомизированного исследования фармакокинетики. *Медицинский совет.* 2023;17(16):77–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-312>.

Отношения и деятельность: нет.

Демидова Т. Ю. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796. ORCID: <https://ORCID.org/0000-0001-6385-540X>,

***Ушанова Ф. О.** — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация, ORCID:0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru,

Богачева Т. Л. — врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ имени В. П. Демидова ДЗМ». Адрес: 109263, г. Москва, ул. Шкулева, д. 4. Ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0009-0007-5445-164X. E-mail: bogacheva@68gkb.ru.

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 18.09.2023 Рецензия получена 26.10.2023 Принята к публикации 17.11.2023

Relationships and activities: none

Demidova T.Yu. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University. 117997, Moscow, st. Ostrovityanova, 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9600–9796. ORCID: 0000-0001-6385-540X,

***Ushanova F.O.** — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID:0000-0001-5512-6899. e-mail: fati_2526@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5512-6899,

Bogacheva T. L. — endocrinologist of the State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Department of Health». Address: 109263, Moscow, st. Shkuleva, 4. Assistant, Department of Endocrinology Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0009-0007-5445-164X.

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 18.09.2023 Revision received: 26.10.2023 accepted: 17.11.2023